

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-222043

(43)Date of publication of application : 31.08.1993

(51)Int.Cl.

C07D477/00
A61K 31/195
A61K 31/40
A61K 31/695
C07F 7/18
//(A61K 31/40
A61K 31:195)
(A61K 31/695
A61K 31:195)

(21)Application number : 04-306042

(71)Applicant : MERCK & CO INC

(22)Date of filing : 19.10.1992

(72)Inventor : DININNO FRANK

GUTHIKONDA RAVINDRA N

(30)Priority

Priority number : 91 777949
91 777959

Priority date : 17.10.1991
17.10.1991

Priority country : US

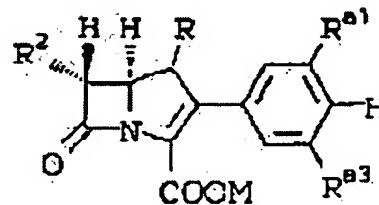
US

(54) 2-PHENYL-CARBAPENEM HAVING ACTIVITY AGAINST MRSA

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new compound useful for treating bacterial infections by MRSA, MRNCS, etc., as carbapenem-based antibacterial agents.

CONSTITUTION: The new compound is a compound represented by the formula (wherein: R is H or CH₃; R₂ is (R)-CH₃CH(OH)- or (R)-CH₃CH(F)-; Ra₁ is a halogen, -SCH₃, -(C=O)H, or the like; Ra₃ is a halogen, -S(O)2CH₃, cyano, or the like; and M is a cation or ester group), such as (5R,6S)-2-(3-bromophenyl)-6-((1 R)-hydroxyethyl)-carbapen-2-em-3-carboxylic acid sodium salt. Such a compound represented by the formula is



prepared by treating bis-allylcarbapenem with 2-ethylhexanoic acid, triphenylphosphine, triphenylphosphine-palladium and/or sodium 2-ethylhexanoate.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.10.1992

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2080809

[Date of registration] 09.08.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right] 15.11.2001

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-222043

(43) 公開日 平成5年(1993)8月31日

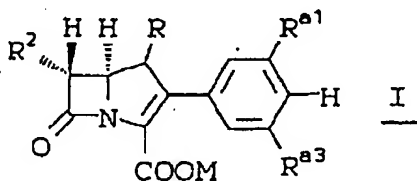
(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 477/00				
A 6 1 K 31/195	A E D	8413-4C		
31/40	A D Z	7252-4C		
31/695		8314-4C		
		7019-4C		
			C 0 7 D 487/04	1 3 4
			審査請求 有	請求項の数13(全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-306042	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(22) 出願日	平成4年(1992)10月19日	(72) 発明者	フランク・ダイニンノ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 08857、オールド・ブリッジ、ベンジャミ ン・コート・5
(31) 優先権主張番号	7 7 7 9 4 9	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名) 最終頁に続く
(32) 優先日	1991年10月17日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	7 7 7 9 5 9		
(32) 優先日	1991年10月17日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 MRSA活性2-フェニルーカルバペネム

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式Iで示される化合物、式Iの活性物質を含む組成物、特に式Iの活性物質と阻害的有效量のデヒドロペプチダーゼ阻害剤とを含む組成物、ならびに式Iで示される化合物を製造するための中間生成物質。



(式中、RはH, CH₃; R²は(R)-CH₃-CH(OH)-, (R)-CH₃-CH(F)-; R^{a1}はハロゲン、CH₃S-, CH₃S(O)₂-, HCO-; R^{a3}はハロゲン、CH₃S-, CH₃S(O)₂-, HCO-, CH₃SO-, CN; Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステル残基、である)

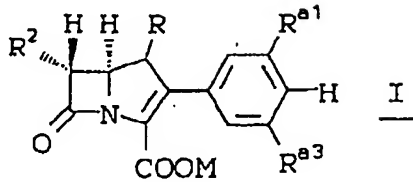
【効果】 式Iで示されるカルバペネム化合物は良好な抗MRSA/MRCNS活性を有する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式：

【化1】



(式中、RはH又はCH₃であり；R²は(R)-CH₃、CH(OH)-、又は(R)-CH₃CH(F)-であり；R^{a1}はハロゲン、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、及び-(C=O)Hであり；R^{a2}はハロゲン、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-(C=O)H、-(S→O)CH₃、及びシアノであり；Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステルである)の化合物。

【請求項2】 R²が(R)-CH₃CH(OH)-であり、RがHである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 ハロゲンがフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から成る群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Mがナトリウム又はカリウム陽イオンである請求項1記載の化合物。

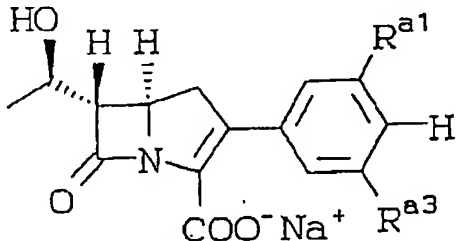
【請求項5】 製薬上許容可能な担体及び0.1～約99重量%の請求項1の活性物質を含有する組成物。

【請求項6】 さらに阻害的有効量のDHP阻害剤を含有する請求項5記載の組成物。

【請求項7】 上記DHP阻害剤が7-(L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプタン酸である請求項6記載の組成物。

【請求項8】 式：

【化2】



(式中、R^{a1}及びR^{a2}は以下の：

R ^{a1}	R ^{a2}
F	F
Cl	Cl
Br	Br
Br	Cl
I	I
I	Br
I	Cl
Br	HC=O
I	HC=O

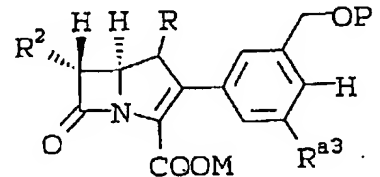
2

Br	SMe
Br	(S→O)Me
Br	S(O) ₂ Me
I	SMe
I	(S→O)Me
I	S(O) ₂ Me
SMe	SMe
SMe	(S→O)Me
(S→O)Me	S(O) ₂ Me
S(O) ₂ Me	S(O) ₂ Me
SMe	HC=O
(S→O)Me	HC=O
S(O) ₂ Me	HC=O
I	CN
HC=O	CN
(S→O)Me	CN及び
S(O) ₂ Me	CN

から成る群の組から同時に選択される)の化合物。

【請求項9】 式：

【化3】



(式中、RはH又はCH₃であり、R²は(R)-CH₃、CH(OP)-、又は(R)-CH₃CH(F)-であり、Pは別々に、水素、又はヒドロキシに対する容易に除去可能な保護基であり、Mは容易に除去可能なカルボキシル保護基であり、R^{a3}はI、-SMe、SO₂Me、又はBrである)の化合物。

【請求項10】 Mが、ベンズヒドリル、p-ニトロベンジル、2-ナフチルメチル、アリル、2-クロロアリル、ベンジル、2,2,2-トリクロロエチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、フェナシル、p-メトキシベンジル、アセトニル、o-ニトロベンジル、4-ピリジルメチル、及びt-ブチルから成る群から選択される請求項9記載の化合物。

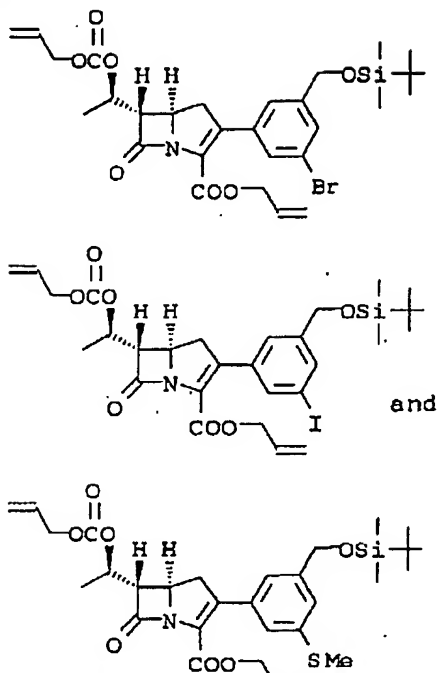
【請求項11】 Pが、t-ブチルメトキシフェニルシリル、t-ブトキシジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、o-ニトロベンジロキシカルボニル、p-ニトロベンジロキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、t-ブチロキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチロキシカルボニル、及びアリロキシカルボニルから成る群から選択される請求項9記載の化合物。

【請求項12】 R²が(R)-CH₃CH(OP)-である請求項9記載の化合物。

3

【請求項13】 以下の：

【化4】



から成る群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

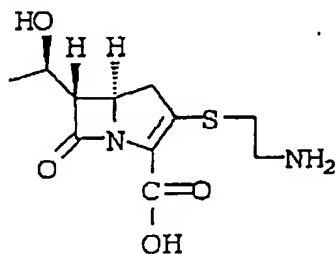
【産業上の利用分野】本発明は、2位置側鎖が、以下でさらに詳細に説明されるように、種々の置換基により置換されたフェニル部分であることを特徴とするカルバペネム種の抗菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】チエナマイシンは広範囲な抗菌スペクトルを有する初期カルバペネム抗菌剤であって、以下の式を有する：

【0003】

【化5】

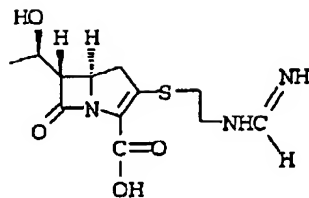


後に、N-ホルムイミドイルチエナマイシンが発見されたが、それは次式を有する：

【0004】

4

【化6】

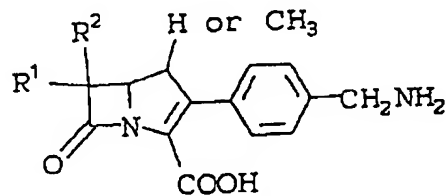


本発明の2-フェニルカルバペネムは、必ずしも、チエナマイシン又はN-ホルムイミドイルチエナマイシンの場合のような広抗菌範囲の故に興味深いわけではない。むしろ、第一に興味のあるそれらの活性範囲は、グラム陽性微生物、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)、及びメチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌 *Staphylococci* (MRCNS) に対してである。したがって、本発明の抗菌化合物は、病原体制御が難しいこれらの治療に対する重要な貢献を包含する。さらに、同時に安全な、即ち望ましくない毒性副作用を持たないこのような病原体 (MRSA/MRCNS) に対して有効な薬剤に対する必要性が漸増している。これらの要件を満たすβ-ラクタム抗菌剤は未だ見出されていない。そして、最新の薬剤である、糖ペプチド抗菌剤のバンコマイシンに対しては、MRSA/MRCNS病原体がその耐性を目下増大しつつある。

【0005】さらに近年、例えばアミノメチル及び置換アミノメチルにより任意に置換されるアリール部分である2-置換基を有するカルバペネム抗菌剤が記載された。これらの薬剤は、米国特許第4,543,257号及び第4,260,627号に記載されており、次式を有する：

【0006】

【化7】



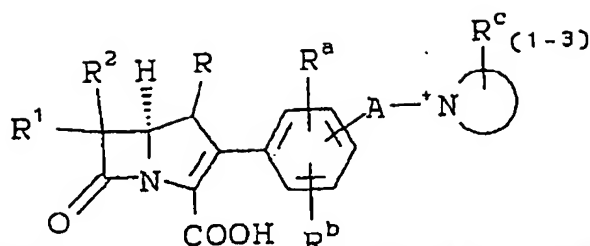
40

しかしながら、本発明の化合物の驚くほど良好な抗MRSA/MRCNS活性についての記載又は示唆はない。

【0007】米国特許第4,978,659号は、次式：

【0008】

【化8】



の特定の種類の化合物を記載するが、しかしいかなる点でもこれは、本発明の化合物の驚くほど良好な抗MRSA/MRCNS活性を示唆するものではない。

【0009】

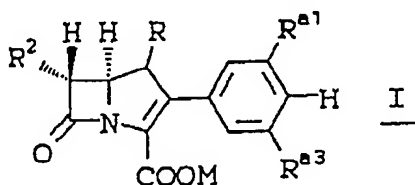
【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明は、予期せぬレベルの抗MRSA/MRCNS活性を有する一群のビス-メタ置換フェニルカルバペネムを提供する。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、次式：

【0011】

【化9】

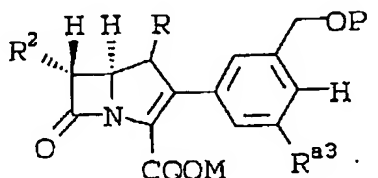


(式中、RはH又はCH₃であり；R²は(R)-CH₃、CH(OH)-、又は(R)-CH₃、CH(F)-であり；R^{a1}はハロゲン、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、及び-(C=O)Hであり；R^{a3}はハロゲン、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-(C=O)H、-(S→O)CH₃、及びシアノであり；Mは製薬上許容可能な陽イオン又はエステルである)の新規のカルバペネム化合物を提供する。

【0012】本発明はまた、次式：

【0013】

【化10】



(式中、RはH又はCH₃であり、R²は(R)-CH₃、CH(OP)-、又は(R)-CH₃、CH(F)-であり、Pは別々に、水素、又はヒドロキシに対する容易に除去可能な保護基であり、Mは容易に除去可能なカルボキシ保護基であり、R^{a3}はI、-SMe、SO₂M、又はBrである)の好ましい中間体を提供する。

【0014】I式のビス-メタ置換フェニル化合物の製造は、当業者に公知の、本明細書中に例示するものを含

めた種々の計画により実施し得る。概括的に言えば、本発明の化合物を、各々好ましい製造計画を有する5群に分ける。これらの群は、カルバペネムの2-フェニル上のビス-メタ置換基の置換原子により、定義される。後記のようにそれらは、ハロゲン/ハロゲン化合物、ハロゲン/炭素化合物、ハロゲン/イオウ化合物、イオウ/イオウ化合物、及びイオウ/炭素化合物である。

【0015】ハロゲン/ハロゲン化合物は、実施例1で実証される計画により生成する。本明細書中で用いる場合、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を意味する。一般に、実施例1のグリニャール反応を用い、適切なハロゲン置換グリニャール試薬から所望のハロゲン置換2-フェニル置換基を得る。所望のグリニャール試薬は、実施例1の工程(a)に示されているように、適切なハロゲン置換ベンゼンから製造する。ハロゲン置換ベンゼンの多くは市販されている。実施例3は、1, 3, 5-トリヨードベンゼンの生成を詳述する。特に、表I~VIの比較のための3'及び4'-ハロフェニル化合物は、表VII~IXの本発明の3', 5'-ビス-置換フェニル化合物と同様に、実施例1及び3の計画に依り生成した。

【0016】ハロゲン/炭素化合物は、ハロゲン/ホルミル及びハロゲン/ニトリルを含み、実施例2の計画により生成し得る。ハロゲン/ハロゲン化合物に関して上記したようにグリニャール反応を用い得るし、ヒドロキシメチル置換2-フェニル置換基は、適切なハロゲン及びヒドロキシメチル置換グリニャール試薬から得られる。所望のグリニャール試薬は、実施例2の工程(d)に記載されているように、適切なハロゲン及び保護化ヒドロキシメチル置換ベンゼンから製造し得る。ハロゲン及びヒドロキシメチル置換ベンゼンは、当業者に十分公知である。実施例2の工程(a)~(b)は3, 5-ジプロモベンジルアルコールの生成を例示する。実施例4の工程(a)は、3, 5-ジヨードベンジルアルデヒドの生成を例示し、これから3, 5-ジヨードベンジルアルコールが生成される。ヒドロキシメチル置換基は、ホルミル-(C=O)H、及びニトリル-CN基に対する前駆体置換基として役立つ。実施例2の工程(g)は、ヒドロキシメチル前駆体のホルミルへの酸化を例示する。シアノ置換基は、室温で適切な溶媒に溶解したヒドロキシルアミンにホルミルを暴露して、次に室温で適切な溶媒に溶解した無水トリフリック酸及びトリエチルアミンで脱水してオキシム-CH=NOHを生成する

ことによりホルミルから得られる。特に、実施例4及び表X I I I ~ X Vにおけるヨード／ホルミルと同様に、実施例2のプロモ／ホルミルを生成し、表V I I ~ I Xに特徴を記載した。表I ~ V I及び表V I I ~ I Xにおけるハロゲン／炭素型の比較化合物も、実施例2に例示されている計画により生成した。

【0017】ハロゲン／イオウ化合物としては、ハロゲン／(SMe又は(S→O)Me又はS(O)₂Me)化合物が挙げられ、実施例5、6、8及び9に例示された計画により生成し得る。また、グリニャール反応を用い得るし、ハロゲン及びメチルチオ置換2-フェニル置換基は、適切なハロゲン及びメチルチオ置換グリニャール試薬から得られる。所望のグリニャール試薬は、実施例5の工程(b)に示されるように、適切なハロゲン及びメチルチオ置換ベンゼンから製造し得る。ハロゲン及びメチルチオ置換ベンゼンは、当業者には十分公知である。実施例5の工程(a)は、3, 5-ジプロモチオアニソールの生成を例示する。塩素及びフッ素等価物は、この計画により容易に生成し得る。実施例8の工程(a)は、3, 5-ジヨードアニソールの生成を例示する。これらの置換ベンゼン出発物質を生成する他の方法は、当業者には明らかになる。出発物質として2-(3'-ハロ-5'-メチルチオフェニル)カルバペネムを用いて、実施例6及び9に例示した計画を用いて、ハロ/(S→O)Me又はS(O)₂Me化合物を生成し得る。したがって、表X~XVのハロゲン／イオウ化合物をこれらの方法により生成した。

【0018】イオウ／イオウ化合物としては、(SMe又はS(O)₂Me)/(SMe又は(S→O)Me又はS(O)₂Me)化合物が挙げられ、実施例5及び7に例示された計画により生成し得る。グリニャール反応を用い得るし、ビス-メチルチオ置換2-フェニル置換基は、適切なビス-メチルチオ置換グリニャール試薬から得られる。所望のグリニャール試薬は、実施例5の工程(b)に示されるように、適切なビス-メチルチオ置換ベンゼンから製造し得る。ビス-メチルチオ置換ベンゼンは、当業者には十分公知である。実施例5の工程(a)は、3, 5-ビス-メチルチオ-プロモベンゼンの生成を例示する。出発物質として2-(3', 5'-ビスメチルチオフェニル)カルバペネムを用いて、実施例7に例示した計画を用い、メチルチオ置換基は、(S→O)Me又はS(O)₂Meに酸化される。したがって、表X I X ~ X X Iのイオウ／イオウ化合物をこれらの方法により生成した。

【0019】イオウ／炭素化合物としては、(SMe又は(S→O)Me又はS(O)₂Me)/(ホルミル又はニトリル)化合物が挙げられ、実施例5及び2に例示された計画により生成し得る。概括的にいえば、実施例5の工程(a)の3, 5-ジプロモチオアニソールを実施例2の工程(a)の1, 3, 5-トリプロモベンゼン

の代わりに用いる。その結果生じるベンゼン上のホルミル置換基をその後、実施例2の工程(b)~(c)の通りに保護化ヒドロキシメチルで置換して、保護化ヒドロキシメチル及びメチルチオ置換ベンゼンを生成する。グリニャール反応を用い得るし、保護化ヒドロキシメチル及びメチルチオ置換2-フェニル置換基が保護化ヒドロキシメチル及びメチルチオ置換グリニャール試薬から得られる。所望のグリニャール試薬は、実施例2の工程(d)と同様にして、上記の保護化ヒドロキシメチル及びメチルチオ置換ベンゼンから製造し得る。保護化ヒドロキシメチル置換基を実施例2の工程(g)と同様にして、ホルミルに転換し得る。ホルミルを、上記のようにしてシアノ基に転換してもよい。チオメチルは、実施例6と同様に、(S→O)Me又はS(O)₂Meに酸化し得る。このようにして、表X V I ~ X V I I Iの化合物を生成し、特性を記載した。

【0020】上記の製造方法において、カルバペネムの3位置のカルボキシル基、任意に8位置のヒドロキシル基は、最後から2番目の生成物質が調製されるまで、保護基でブロックされたままである。好適なヒドロキシル保護基Pは、シリル基、例えばトリアルキルシリル、アリール(アルキル)アルコキシシリル、アルコキシジアリールシリル、及びジアリールアルキルシリル、並びにカルボネート基、例えばアルキルオキシ及び置換アルキルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、置換ベンジルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル及び置換アリールオキシカルボニルである。本計画に示されたものの他に又はそれを含めた、好ましい保護基は、t-ブチルメトキシフェニルシリル、t-ブトキシジフェニルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル、及びアリールオキシカルボニルである。本計画に示されたものの他に又はそれを含めた、好適なカルボキシル保護基Mは、本明細書に後述する。脱ブロック化は、慣用的方法で実施し得る。好適な計画は、実施例1の工程(c)に例示される。

【0021】ある種の2-側鎖選択により、全分子中の特性の最終的平衡が、6-(R)(1-ヒドロキシエチル)の代わりに6-(R)(1-フルオロエチル)を選択することにより増強され得るということが、ある種のカルバペネムにおいて判明した。本発明の範囲内の6-フルオロアルキル化合物の調製は、カルバペネム抗菌化合物調製の当業界で十分公知の技術を用いる簡単な方法で実施する。例えば、J. G. de Vries et al., Heterocycles, 1985, 23, 1915; BE 900 718 A (Sandoz)、及び特開昭60-163882(三栄)を参照して頂き

たい。

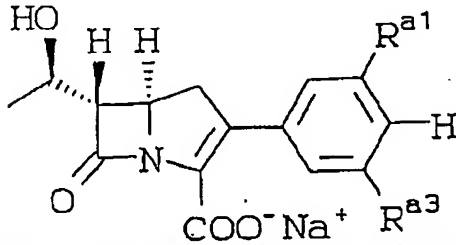
【0022】I式の好ましい化合物においては、 R^1 は水素であり、 R^2 は6-(R)-(1-ヒドロキシエチル)である。R=Hが通常好ましいが、R=CH₃が化学的安定性、水溶解性、又は薬物動態的作用の改良を提供し得る場合がある。置換基R=CH₃は、いずれの立体的配置、即ち α 又は β -立体異性体を有してもよい。

【0023】表Aに、本発明の特定の化合物を列挙する：

表A

【0024】

【化11】



(式中、 R^{a1} 及び R^{a3} は、下記のものから成る群の組から同時に選択される)：

R^{a1}	R^{a3}
F	F
Cl	Cl
Br	Br
Br	Cl
I	I
I	Br
I	Cl
Br	HC=O
I	HC=O
Br	SMe
Br	(S→O) Me
Br	S(O): Me
I	SMe
I	(S→O) Me
I	S(O): Me
SMe	SMe
SMe	(S→O) Me
(S→O) Me	S(O): Me
S(O): Me	S(O): Me
SMe	HC=O
(S→O) Me	HC=O
S(O): Me	HC=O
I	CN
HC=O	CN
(S→O) Me	CN及び
S(O): Me	CN

本発明のカルバペネム化合物は、動物及びヒト被験者における細菌感染の治療に、それ自体、並びにその製薬上

許容可能な塩及びエステル形態で有用である。”製薬上許容可能なエステル又は塩”という用語は、製剤科学者には明らかな本発明の化合物、即ち非毒性で、上記の化合物の薬物動態的特性、つまりそれらの味の良さ、吸収、分布、代謝及び排出に好都合に影響を及ぼすような、塩及びエステル形態を示す。選択に重要な、実際に役立つ他の因子は、原料費、結晶化の容易さ、収量、安定性、吸湿性、及び薬剤粉末の流動性である。製剤組成物は、製薬上許容可能な担体と組み合わせて活性成分から調製するのが便利である。したがって、本発明はさらに、活性成分として新規の本発明のカルバペネム化合物を用いて細菌感染を治療する製剤組成物及び方法に関する。

【0025】上記の製薬上許容可能な塩は、-COOM形態をとる。Mは、ナトリウム又はカリウムのようなアルカリ金属陽イオンであり得る。Mとしての他の製薬上許容可能な陽イオンは、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウム、又はアルキルアンモニウム陽イオン、例えばテトラメチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、コリン、トリエチルヒドロアンモニウム、メグルミン、トリエタノールヒドロアンモニウム等である。

【0026】本発明の新規のカルバペネム化合物の製薬上許容可能なエステルは薬学者には容易に明らかになるようなものであって、その例としては、例えば米国特許第4,309,438号カラム9の61行〜カラム12の51行に詳細に記載されているものが挙げられるが、その記載内容は参照により本発明に含めるものとする。このような製薬上許容可能なエステルに含まれるものは、生理的条件下で加水分解されるもの、例えばピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル、及びメトキシメチル、並びに米国特許第4,479,947号（その記載内容は参照により本発明に含めるものとする）に詳細に記載されているものである。

【0027】本発明の新規のカルバペネム化合物は、COOM（ここで、Mは容易に除去可能なカルボキシル保護基である）の形態をとる。このような慣用的ブロック基は、上記の合成手順中にカルボキシル基を保護的にブロックするために用いられる公知のエステル基から成る。これらの慣用的ブロック基は、容易に除去できる。即ち、所望により、分子の残りの部分の開裂又はその他の分裂を引き起こさない手法によって、それらを除去し得る。このような手法としては、化学的及び酵素的加水分解、緩和条件下での化学的還元又は酸化剤による処理、遷移金属触媒及び求核性物質による処理、並びに接触水素化が挙げられる。概括的にいえば、このようなエステル保護基としては、アルキル、置換アルキル、ベンジル、置換ベンジル、アリール、置換アリール、アリル、置換アリル、及びトリオルガノシルルが挙げられ

る。このようなエステル保護基の特定の例としては、ベンズヒドリル、p-ニトロベンジル、2-ナフチルメチル、アリル、2-クロロアリル、ベンジル、2, 2, 2-トリクロロエチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、フェナシル、p-メトキシベンジル、アセトニル、o-ニトロベンジル、4-ピリジルメチル、及びt-ブチルが挙げられる。

【0028】

【作用】本発明の化合物は、種々のグラム陽性菌に、そしてそれより低度にはあるがグラム陰性細菌に対して活性な有益な抗菌剤であって、したがってヒト医学及び獣医学において有用である。本発明の抗菌剤は、薬物としての効用に限定されない；それらは全種類の産業に、例えば、動物飼料の添加物、食品の防腐剤、消毒薬、及び細菌増殖の制御が望ましい他の産業系に用い得る。例えば、医療及び歯科設備上の有害な細菌の増殖を撲滅する又は阻止するために、並びに工業的用途に、例えば有害な細菌の増殖を阻止するために水ベースのペイント中にそして抄紙機の白水中の殺菌剤として、100万部の溶液当たり0.1~100部の抗菌剤の範囲の濃度で水性組成物中に用い得る。

【0029】本発明の化合物は、任意の種々の製剤中に用い得る。それらはカプセル中に、粉末形態で、溶液中に、又は懸濁液中に用い得る。それらは種々の手段により得るが、特に興味あるものとして、例えば注射（静注又は筋注）により局所的に又は非経口的に投与し得る。

【0030】好ましい供給経路である注射用の組成物は、アンプル中の単位投薬形態で、又は多数回投薬容器中に調製する。本組成物は、懸濁液、溶液、あるいは油状又は水性ビヒクル中の乳濁液のような形態をとり、処方剤を含有し得る。あるいは、活性成分は、供給時点で、滅菌水のような好適なビヒクルで再構成すべき粉末形態である。局所的施用物は、軟膏、クリーム、ローション、ペイント、又は粉末として疎水性又は親水性基剤中に処方し得る。

【0031】投与量は、治療中の被験者の症状及び大きさ、並びに投与の経路及び頻度に大きく依存するが、感染症一般には注射による非経口的経路が好ましい。しかしながら、このような事からは、抗菌剤業界で十分公知の治療の原則によって治療者の通常の裁量に任される。治療中の個体の感染の性質及び個人差の他に、正確な投薬レジメンに影響を及ぼす別の因子は、本発明の選定種の分子量である。

【0032】液体であれ固体であれ、単位用量当りのヒト用組成物は、0.1%~99%の、好ましくは約10~60%の範囲の活性物質を含有する。本組成物は一般に、約15mg~約1500mgの活性成分を含有する；しかしながら、概して、約250mg~1000mgの範囲の用量を用いるのが好ましい。非経口的投与で

は、単位投薬は、通常、滅菌水溶液中の、あるいは溶液化すべき可溶性粉末の形態での純粋化合物Iである。

【0033】I式の抗菌化合物の投与の好ましい方法は、1. v. 注入、1. v. ポーラス、又は1. m. 注射による非経口投与である。

【0034】成人用としては、5-50mgのI式抗菌化合物/体重kgを、1日2、3、又は4回投与するのが好ましい。好ましい投与は、1日2回(b. i. d.), 3回(t. i. d.), 又は4回(q. i. d.)に規定された250mg~1000mgのI式抗菌剤である。さらに、軽度感染用には、250mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。高度感受性グラム陽性生物に対する中等度感染用には、500mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。抗生物質に対する感受性の上限での生物に対する重度の致命的感染用には、1000mg t. i. d. 又はq. i. d. の用量が推奨される。

【0035】小児用としては、5~25mg/体重kgを1日2、3、又は4回投与するのが好ましい。通常は、10mg/kg t. i. d. 又はq. i. d. とする容量が推奨される。

【0036】I式の抗菌化合物は、カルバベネム又は1-カルバデチアベネムとして広義に知られた種類のものである。天然カルバベネムは、デヒドロペプチダーゼ(DHP)として公知の腎酵素による侵襲に感受性である。この侵襲又は分解は、カルバベネム抗菌剤の効能を減少させる。一方、本発明の化合物は、このような侵襲を受けることが有意に少なく、したがってDHP阻害剤の使用を要しない。しかしながら、このような使用は任意であって、本発明の一部であると考えられる。DHPの阻害剤及びカルバベネム抗菌剤を伴うその使用は、従来の技術に開示されている[1979年7月24日に提出された欧州特許出願第79102616、4号(欧州特許第0,007,614号)；及び1982年8月9日に提出された第82107174、3号(欧州特許第0,072,014号)を参照]。

【0037】本発明の化合物は、DHP阻害が望ましいか又は必要な場合、上記の特許又は公告済出願に記載されているような適切なDHP阻害剤と結合するか又は一緒に用い得る。したがって、引用した欧州特許が1.)本カルバベネムのDHP感受性測定法を規定し、そして2.)好適な阻害剤、組み合わせ組成物、及び治療方法を開示する程度において、それらは参照により本発明に含めるものとする。組み合わせ組成物中のI式化合物：DHP阻害剤の好ましい重量比は、約1:1である。好ましいDHP阻害剤は、7-(L-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプテン酸又はその有用な塩である。

【0038】

13

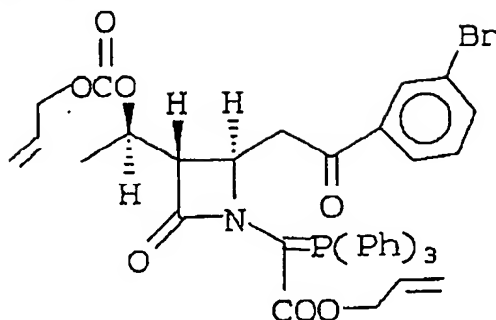
【実施例】

実施例1

工程 (a)

【0039】

【化12】



(3 S, 4 R) - 1 - [[(アリルオキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 4 - [[(3 - プロモ) フェニル] カルボニル] メチル] アゼチジン - 2 - オンの調製: マグネシウム (264 mg, 11 mM) を、20 mL の無水テトラヒドロフランに溶解した 1, 3 - ジプロモベンゼン (2.36 g, 10 mM) の溶液に添加した。~8 μL の 1, 2 - ジプロモエタンを添加した。窒素中で室温で 2 時間攪拌後、ほとんどの金属が消化され、その結果生じた溶液を、3 - プロモフェニルマグネシウムブロミドの 0.5 モル溶液として用いた。

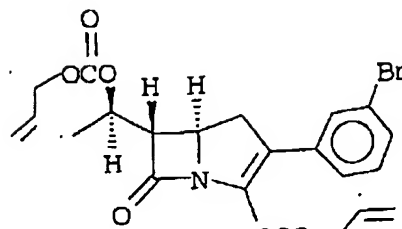
【0040】このグリニャール溶液 (8 mL) を、窒素中で 0℃ で 5 mL のテトラヒドロフランに溶解した 1.4 g (2 mM) の (3 S, 4 R) - 1 - [[(アリルオキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 4 - [(1 R) - 2' - [(ピリジルチオ) カルボニル] メチル] アゼチジン - 2 - オンの溶液に滴下した。15 分後、10 mL の飽和塩化アンモニウム溶液を添加し、25 mL の酢酸エチルで希釈し、3 × 10 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で脱水後、溶媒を有機相から除去して粗製油 (黄色) を生成し、これを酢酸エチル:ヘキサン 2:3 混合液を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して、720 mg の所望のイリドケトンを得た。

【0041】工程 (b)

【0042】

【化13】

14

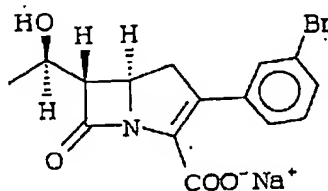


(5 R, 6 S) - 2 - [3 - プロモフェニル] - 6 - [(1 R) - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルの調製: 4 mL の p - キシレンに溶解した上記の工程 (a) からのイリドケトン (650 mg)、及びヒドロキノンの 2 個の微小結晶の溶液を、窒素中で 130℃ で 3 時間加熱した。反応混合液を冷却後、それをヘキサンを充填したシリカゲルカラム上に適用した。カラムを、まずヘキサンで、次に酢酸エチル:ヘキサンの 1:3 混合液で溶離して、300 mg の所望のカルバペネムを無色油として得た。

【0043】工程 (c)

【0044】

【化14】



(5 R, 6 S) - 2 - [3 - プロモフェニル] - 6 - [(1 R) - ヒドロキシエチル] - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウムの調製: 0℃ で N₂ 中で遠心管中の 5 mL の CH₂Cl₂:エーテルの 1:1 溶液に溶解した工程 (b) のビス - アリルカルバペネム (225 mg, 0.4727 mM) の攪拌溶液に、2 - エチルヘキサン酸 (75 μL, 0.472 mM)、トリフェニルホスフィン (33 mg, 0.135 mM)、トリフェニルホスフィンパラジウム (84 mg, 0.075 mM)、及び 2 - エチルヘキサン酸ナトリウム (78 mg, 0.472 mM) を順次添加した。5 分後、嵩高い沈殿物が観察された。さらに 2 時間攪拌後、反応混合液を 10 mL のエーテルで希釈した。遠心分離後、液体をデカントした。固体を 2 mL の酢酸エチルで洗浄した。その結果生じた固体を 2 mL の水に溶解し、2 × 1000 μ の逆相シリカゲルプレート上に適用し、アセトニトリル及び水の 1:4 混合液で溶離した。U. V. 活性領域を掻き取り、10 mL の 4:1 CH₃CN:水混合液とともに攪拌した。固体を濾し取り、2 × 4 mL の同一溶媒で洗浄した。濾液を 4 × 25 mL のヘキサンで洗浄し、~2 mL に濃縮して、凍結乾燥し、104 mg

15

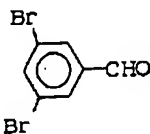
gの所望のナトリウム塩を白色綿毛状塊として得た。

【0045】実施例2

工程(a)

【0046】

【化15】

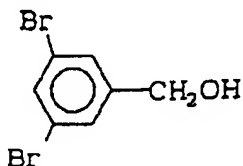


3,5-ジブロモベンズアルデヒドの調製: 1.344 g (5.6 mM) のマグネシウムを、15.7 g (50 mM) の1,3,5-トリブロモベンゼンの溶液に添加し、その混合液を室温で5時間攪拌すると、金属のほとんどが消化された。生じた黄褐色グリニャール溶液に、窒素中で0℃で、7.5 mL (0.1 M) のN,N-ジメチルホルムアミドを添加した。生じた混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を、室温で真空除去した。残渣を200 mLの酢酸エチル中にとり、6×50 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して粗製固体を生じ、これを最小量のCH₂Cl₂に溶解して、シリカゲル上に載せた。塩化メチレンを含有するエーテル:ヘキサンの1:9混合液で溶離して、収率45%の所望の無水物を白色固体として得た。

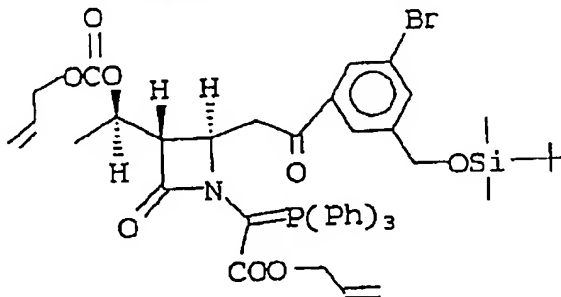
【0047】工程(b)

【0048】

【化16】



3,5-ジブロモベンジルアルコールの調製: 1.14 g (30 mM) のホウ水素化ナトリウムを、窒素中で0℃



(3S, 4R)-1-[[(アリルオキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3-[[(1R)-1- (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] -4-[[(3- (t-ブチルジメチルシリル) オキシメチル) -5-プロモフェニル] カルボニル] メチル] アゼチジン-2-オンの調製: 本実施例の工程(c) から得られたシリルエーテルを用いて、実施

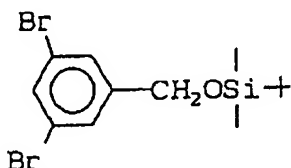
16

*℃で、50 mLのメタノールに溶解した工程(a) から得られる3,5-ジブロモベンズアルデヒド(7.92 g; 30 mM)の懸濁液に徐々に添加した。30分攪拌後、反応混合液を150 mLの酢酸エチルで希釈し、5×50 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して粗製生成物質を生じ、これを最小量のCH₂Cl₂に溶解して、シリカゲル上に載せた。EtOAc:ヘキサンの1:2混合液で溶離して、7.2 gの所望のアルコールを白色固体として得た。

【0049】工程(c)

【0050】

【化17】



(3,5-ジブロモベンジル) t-ブチルジメチルシリルエーテルの調製: トリエチルアミン(3.22 mL; 23 mM)、塩化t-ブチルジメチルシリル(3.46 g; 23 mM)、及び0.5 mLのN,N-ジメチルホルムアミドを、50 mLの無水塩化メチレン中の工程(b) から得られる3,5-ジブロモベンジルアルコール(3.05 g; 11.46 mM)の懸濁液に添加した。この反応混合液を窒素中で一晩攪拌し、7.5 mLの酢酸エチルで希釈した。3×25 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄後、有機相を無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して粗製生成物質を油として生じ、これを蒸留して、120度/1 mmの沸点の2.7 gの所望のシリルエーテルを無色油として得た。

【0051】工程(d)

【0052】

【化18】

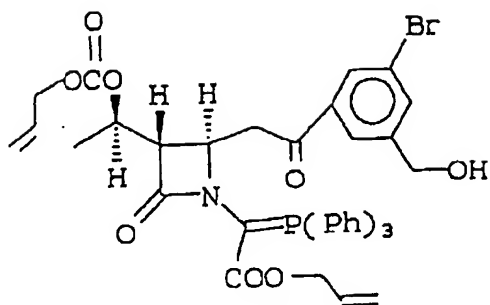
例1の工程(a)の手順にしたがって、表記イリドケトンを調製した。

【0053】工程(e)

【0054】

【化19】

17

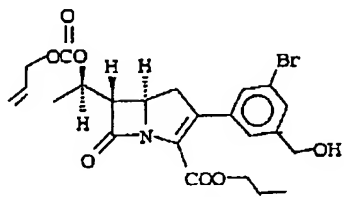


(3 S, 4 R) - 1 - [[(アリルオキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホニウム) メチル] - 3 - [(1 R) - 1 - (アリルオキシカルボニルオキシ) エチル] - 4 - [[(3 - ヒドロキシメチル) - 5 - ブロモフェニル] カルボニル] メチル] アゼチジン - 2 - オンの調製: メタノールに溶解した 1.8 mL の氷冷 2% 硫酸溶液を、工程 (d) から得られた 1.2 g (1.4 mM) の泡状シリルエーテルに添加し、生じた溶液を 0℃ で 1.5 時間撹拌した。30 mL の酢酸エチルで希釈後、反応混合液を 3 × 15 mL の 10% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で脱水した。溶媒を除去して粗製黄色生成物質を生じ、これを、溶媒として 2 : 1 酢酸エチル : ヘキサン混合液を用いてシリカゲル上で精製し、880 mg の所望のアルコールを白色発泡体として得た。

【0055】工程 (f)

【0056】

【化20】

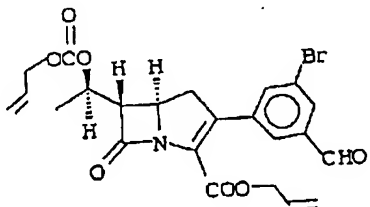


(5 R, 6 S) - 2 - [3 - ヒドロキシメチル - 5 - ブロモフェニル] - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルの調製: 実施例 1 の工程 (b) に記載の手法に従って、本実施例の工程 (e) のイリドケトンを用いて、このカルバベネムカルピノールを油として調製した。

【0057】工程 (g)

【0058】

【化21】



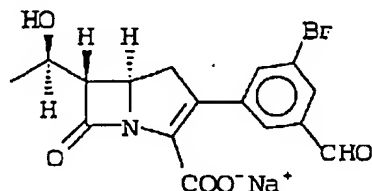
18

(5 R, 6 S) - 2 - [3 - アルデヒド - 5 - ブロモフェニル] - 6 - [(1 R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸アリルの調製: 窒素中で室温で 8.5 mL の塩化メチレンに溶解した 350 mg (0.716 mM) の工程 (f) から得られたカルバベネムアルコールの溶液に、55 mg の粉末 3A 分子篩、及び 126 mg (1.074 mM) の N - メチルモルホリン N - オキシドを添加した。5 分撹拌後、25 mg (0.0716 mM) のテトラ - n - プロピルアンモニウムペルテネートを添加し、さらに 10 分間撹拌した。次に、これを 25 g のシリカゲル床を通して濾過し、5 × 10 mL の酢酸エチルで洗浄した。濾液を室温で真空濃縮し、295 mg の所望のアルデヒドを油として得た。

【0059】工程 (h)

【0060】

【化22】



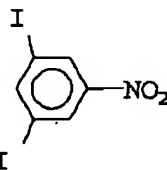
(5 R, 6 S) - 2 - [3 - アルデヒド - 5 - ブロモフェニル] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸ナトリウムの調製: 実施例 1 の工程 (c) の手法に従って、本実施例の工程 (g) のカルバベネムを用いて、このナトリウム塩を調製した。

【0061】実施例 3

工程 (a)

【0062】

【化23】



3, 5 - ジヨードニトロベンゼンの調製: 13.8 g (0.2 M) の固体亜硝酸ナトリウムを、0℃ で撹拌濃硫酸に徐々に添加した。生じた粘稠混合液を 0℃ で 10 分間撹拌した。175 mL の氷酢酸中の 68.28 g (0.175 M) の微粉末 2, 6 - ジヨード - 4 - ニトロアニリンの懸濁液を、25 分間に亘って、0℃ で上記の混合液に注意しながら少しずつ添加した。次に、この混合液を 30 分間撹拌し、次いで 25 分間に亘って、420 mL の無水エタノール中の 4 g の酸化第一銅の激しく撹拌した懸濁液に添加した。この添加中に、激しい起泡が観察された。生じた混合液を室温で 20 分撹拌し、次に 30 分間還流加熱した。冷却後、この反応混合液を

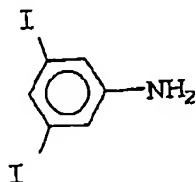
19

大量の氷中に注ぎ入れた。分離した固体を濾し取り、水で洗浄した。この固体を最小量のクロロホルムに溶解し、無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して、6.2gの3, 5-ジヨードニトロベンゼンを淡黄色固体として得た。

【0063】工程(b)

【0064】

【化24】

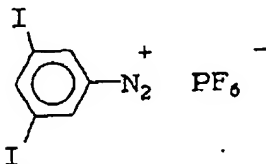


3, 5-ジヨードアニリンの調製: 900mLの無水エタノールに溶解した61.5g (0.164M)の工程(a)から得られた3, 5-ジヨードニトロベンゼン、及び111.1g (0.4924M)の塩化第一スズの混合液を、窒素中で1.5時間、還流加熱した。溶媒のほとんどを除去した。残渣を、酢酸エチル、5規定水酸化ナトリウム、及び氷とともに撹拌した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。無水MgSO₄上で脱水後、溶媒を除去して粗製油を生じ、これを、ヘキサン: 塩化メチレン: 酢酸エチルの8: 1: 1混合液を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理した。所望のアニリンを35gの淡黄褐色固体として得た。

【0065】工程(c)

【0066】

【化25】



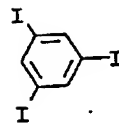
3, 5-ジヨードフェニルジアゾニウムヘキサフルオロホスフェートの調製: 3.8g (55mM)の亜硝酸ナトリウムを、37.5mLの氷冷濃硫酸に徐々に添加した。この撹拌スラリーに、0℃で10分間に亘って、137.5mLの氷酢酸中の17.25g (50mM)の工程(b)から得られた3, 5-ジヨードアニリンの懸濁液を添加した。0℃で30分撹拌後、250mLの水に溶解した18.4g (0.1M)のヘキサフルオロリン酸カリウムの溶液を滴下した。淡黄褐色固体が分離した。30分間激しく撹拌後、固体を濾し取り、エーテル及びメタノールの4: 1混合液で数回、次いでエーテルで2~3回洗浄した。固体を真空乾燥して、22.85gの所望のジアゾニウム塩を淡黄褐色固体として得た。

【0067】工程(d)

【0068】

20

【化26】

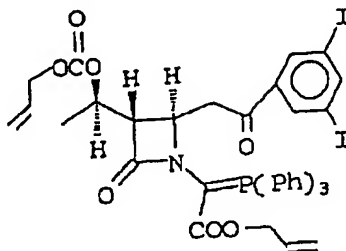


1, 3, 5-トリヨードベンゼンの調製: 40mLのアセトンに溶解した7.5g (50mM)のヨウ化ナトリウムの溶液を、0℃で175mLのアセトン中の、工程(c)から得られたジアゾニウム塩(12.5g; 25mM)の撹拌懸濁液に徐々に添加した。添加は、約25分間を要した。反応混合液を0℃で2時間撹拌した。溶媒を室温で真空除去し、残渣を水とともに撹拌した。黄褐色固体を濾し取り、水で数回洗浄して、真空乾燥し、9.05gの1, 3, 5-トリヨードベンゼンを黄褐色固体として得た。

【0069】工程(e)

【0070】

【化27】



(3S, 4R)-1-[[[(アリロキシ) カルボニル] (トリフェニルホスホラニリデン) メチル] -3-[[(1R)-1- (アリロキシカルボニルオキシ) エチル] -4-[[[(3, 5-ジヨード) フェニル] カルボニル] メチル] アゼチジン-2-オンの調製: n-ブチルリチウム(2.5M; 2mL; 5mM)を、2分間に亘って、12mLの無水エーテルに溶解した1, 3, 5-トリヨードベンゼン(1.368g; 3mM)の撹拌溶液に滴下した。反応混合液を、-78℃で15分撹拌した。次に、24mLの無水テトラヒドロフランに溶解した144mg (6mM)のマグネシウム、及び523μL (6mM)の1, 2-ジブromoエタンから新たに調製した臭化マグネシウムの溶液を、5分間に亘って徐々に添加した。生じた懸濁液を、-78℃で15分、及び0℃で30分撹拌した。生じた混濁液を、3, 5-ジヨードフェニルマグネシウムブロミドの0.0833モル溶液として用いた。

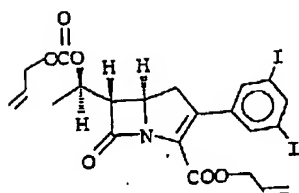
【0071】この溶液を、実施例1の工程(a)に記載されているのと同様に、704mg (1mM)のチオエステルで処理して、430mgの所望のイリドケトン黄色発泡体として得た。

【0072】工程(f)

【0073】

50 【化28】

21

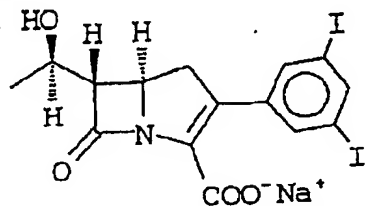


(5R, 6S)-2-[(3, 5-ジヨード) フェニル] -6-[1R-(アリルオキシ) カルボニルオキシエチル] -カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリルの調製: このカルバペネムを、実施例1の工程 (b) の手順を用いて、本実施例の工程 (e) のイリドケトンから調製した。

【0074】工程 (g)

【0075】

【化29】



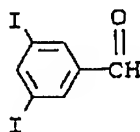
(5R, 6S)-2-[(3, 5-ジヨード) フェニル] -6-[1R-1-ヒドロキシエチル] -カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウムの調製: 実施例1の工程 (c) の手法を用いて、本実施例の工程 (f) のビス-アリル保護化カルバペネムからこのナトリウム塩を調製した。

【0076】実施例4

工程 (a)

【0077】

【化30】



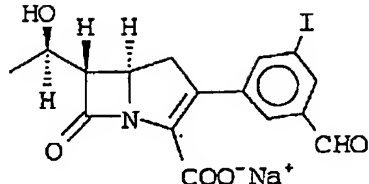
3, 5-ジヨードベンズアルデヒドの調製: -78℃で、72mLのエーテル中の1, 3, 5-トリヨードベンゼン (7.5g, 16.4mM) のスラリーに、n-ブチルリチウム (7.2mL; 18mM) を添加した。15分攪拌後、2.8mL (36mM) のN, N-ジメチルホルムアミドを滴下し、反応混合液を一夜攪拌した。100mLの酢酸エチルで希釈後、反応混合液を3×50mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して粗製生成物質を生じ、これをシリカゲル上でクロマトグラフィー処理し (最小量のCH₂Cl₂に溶解して、1:9 EtOAc:ヘキサンで溶離した)、1.3gの所望の無水物をクリーム色固体として得た。

【0078】工程 (b) ~ (h)

【0079】

22

【化31】



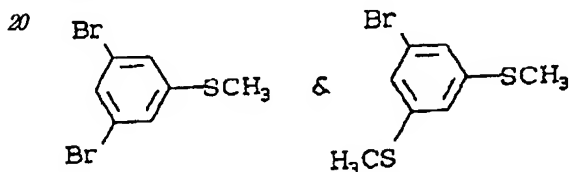
(5R, 6S)-2-[3-アルデヒド-5-ヨードフェニル] -6-[1R-1-ヒドロキシエチル] -カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウムの調製: 実施例2の工程 (b) 及び (c) の手法、実施例3の工程 (e) の手法、そして最後に実施例2の工程 (e) ~ (g) の手法を用いて、本実施例の工程 (a) の3, 5-ジヨードベンズアルデヒドから、このナトリウム塩を調製した。

【0080】実施例5

工程 (a)

【0081】

【化32】



3, 5-ジブロモチオアニソール及び3, 5-(ビス-メチルチオ) プロモベンゼンの調製: 400mLのテトラヒドロフラン中の5g (0.208M) のマグネシウム、及び63g (0.2M) の1, 3, 5-トリプロモベンゼンの混合液を、窒素中で室温で5時間攪拌すると、大半の金属が消化された。

【0082】その結果生じた溶液を~10℃に冷却し、ジメチルジスルフィド (37.6g; 0.4M) を滴下して、生じた混合液を室温で一晩攪拌した。500mLの酢酸エチルで希釈後、5×200mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水MgSO₄上で脱水して、溶媒を除去し、粗製褐色油を得た。

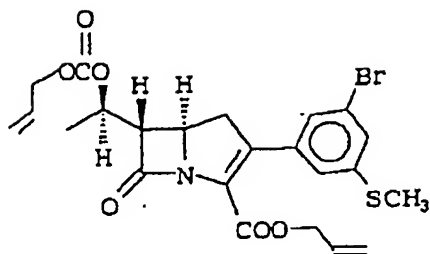
【0083】これを、溶媒としてヘキサンを用いてシリカゲル上で精製し、1mmで~110℃沸点の3, 5-ジブロモチオアニソール50%と、1mmで130~50度沸点の3, 5-(ビス-メチルチオ) プロモベンゼン8%を得、これを放置すると徐々に固化した。

【0084】工程 (b) ~ (c)

【0085】

【化33】

23

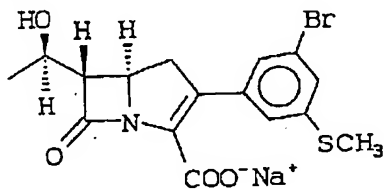


(5R, 6S)-2-[3-メチルチオ-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリの調製：実施例1の工程(a)～(b)の手法を用いて、本実施例の工程(a)の3, 5-ジブロモチオアニソールから、このカルバペネムを調製した。

【0086】工程(d)

【0087】

【化34】



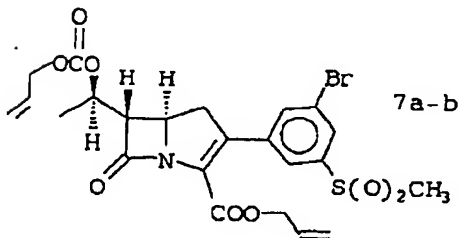
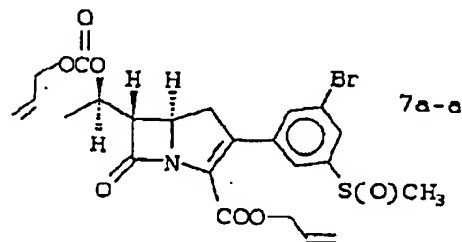
(5R, 6S)-2-[3-メチルチオ-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-ヒドロキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウムの調製：実施例1の工程(c)の手法を用いて、本実施例の工程(c)のカルバペネムアリルエステルから、このナトリウム塩を調製した。

【0088】実施例6

工程(a)

【0089】

【化35】



(5R, 6S)-2-[3-メチルスルフィニル-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-アリルオキシカル

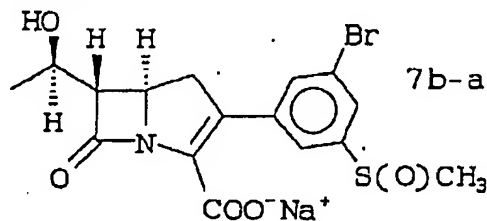
24

ボニルオキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル(7a-a)及び(5R, 6S)-2-[3-メチルスルホニル-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル(7a-b)の調製：0℃で窒素中で5.5 mLの塩化メチレンに溶解した実施例5の工程(c)から得られたカルバペネムスルフィド(232 mg, 0.44 mM)のアリルエステルの溶液に、2.8 mLの0.5 M重炭酸ナトリウム溶液及び114 mg(0.66 mM)のm-クロロ過安息香酸を添加した。反応混合液を1時間激しく攪拌した。その後、10 mLの5%チオ硫酸ナトリウムを添加し、さらに1時間攪拌した。次に、15 mLの酢酸エチルで希釈して、3×10 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で脱水した。溶媒を除去して粗製油を生じ、これを、溶離液として1:1 酢酸エチル：ヘキサン混合液を用いてシリカゲル上で精製した。39 mgのスルホン(7a-b)、及び130 mgのスルホキシド(7a-a)を油として得た。

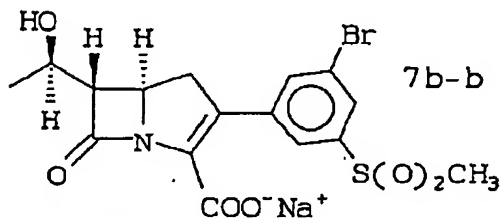
【0090】工程(b)

【0091】

【化36】



30



(5R, 6S)-2-[3-メチルスルフィニル-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-ヒドロキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(7b-a)及び(5R, 6S)-2-[3-メチルスルホニル-5-ブロモフェニル]-6-[1R-1-ヒドロキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム(7b-b)の調製：実施例1の工程(c)の手順に従って、本実施例の工程(a)のカルバペネムアリルエステルから、このナトリウム塩を調製した。

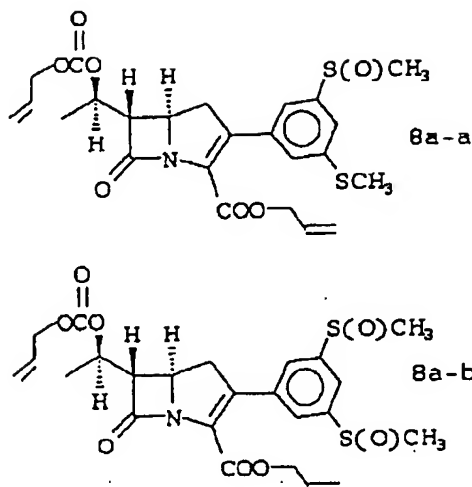
【0092】実施例7

工程(a)

【0093】

25

【化37】

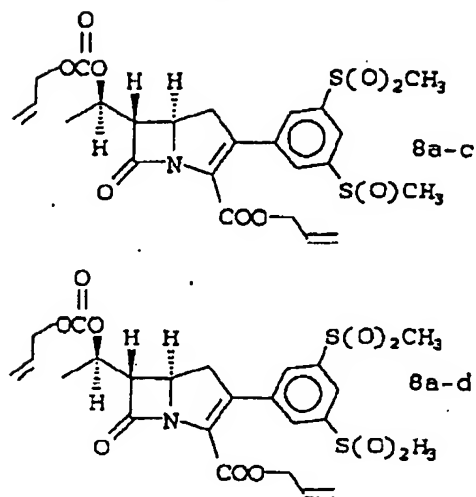


(5R, 6S)-2-[3-メチルスルフィニル-5-メチルチオフェニル]-6-[1R-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル (8a-a) 及び (5R, 6S)-2-[3, 5-(ビス-メチルスルフィニル) フェニル]-6-[1R-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸アリル (8a-b) の調製: 0℃で窒素中で、5mLの塩化メチレンに溶解したカルバペネムジスルフィド (195 mg, 0.4mM) の溶液に、2.5mLの0.5M重炭酸ナトリウム溶液及び102mg (0.59mM) のm-クロロ過安息香酸を添加した。混合液を1時間攪拌した。10mLの5%チオ硫酸ナトリウムを添加し、さらに1時間攪拌した。10mLの酢酸エチルで希釈後、反応混合液を3×5mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウム上で脱水した。溶媒を除去して粗製生成物質を生じ、これを、溶離液として3:1酢酸エチル:ヘキサン混合液を用いてシリカゲル上で精製し、60mgのモノスルホキシド (8a-a) を得た。さらに、酢酸エチルに溶解した15%メタノールで溶離して、75mgのビス-スルホキシド (8a-b) を得た。

【0094】

【化38】

10

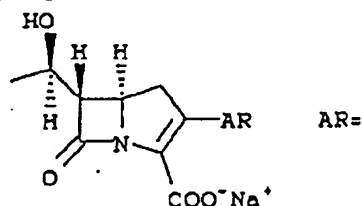


3当量のm-クロロ過安息香酸を、上記の手順の1. 5当量の代わりに用いて、モノスルホキシドカルバペネム 8a-c、及びビス-スルホキシドカルバペネム 8a-dを得た。

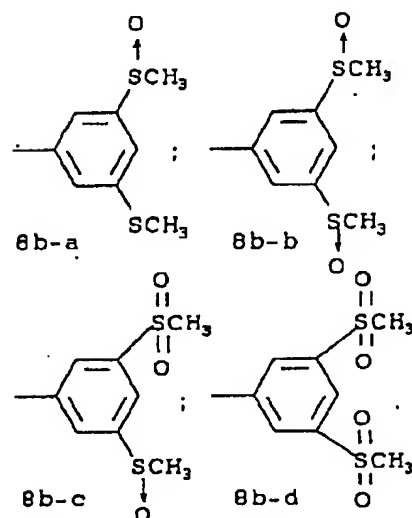
【0095】工程 (b)

【0096】

【化39】



30



40

(5R, 6S)-2-[3-メチルスルフィニル-5-メチルチオフェニル]-6-[1R-1-ヒドロキシエチル]-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (8b-a)、並びにその3つの類縁体 (8b-b)、(8b-c)、及び (8b-d) の調製: 実施例 1の工程 (c) の手法を用いて、本実施例の工程 (a)

27

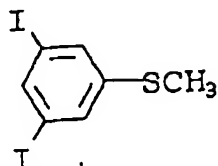
の対応するカルバベネムアリルエステルから、このナトリウム塩を調製した。

【0097】実施例8

工程 (a)

【0098】

【化40】



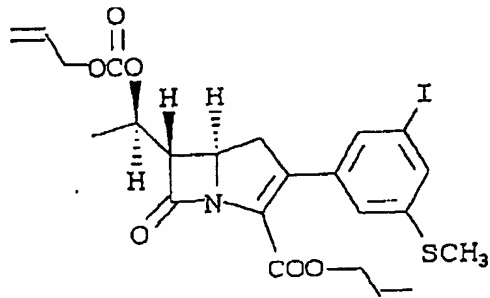
3, 5-ジヨードチオアニソールの調製: 実施例3の工程 (c) から得られた固体ジアゾニウム塩 (9.1 g; 18.12 mM) を、0℃で90 mLのアセトンに溶解したカリウムエチルキサンテート (5.81 g; 36.25 mM) の攪拌溶液に添加した。反応混合液を1時間攪拌後、室温で溶媒を真空除去し、残渣を50 mLの塩化メチレン及び氷水とともに攪拌した。水性相を2×50 mLの塩化メチレンで洗浄した。併合有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水MgSO₄上で脱水して、溶媒を除去し、~5.1 gの粗製生成物質を得た。

【0099】0℃で、~50 mLのドライTHF中のこのキサンテート誘導体の攪拌混濁液に、3.3 mLのエチレンジアミン及び2.8 mLのヨウ化メチルをこの順に添加した。反応混合液を2.5時間攪拌した。100 mLのエーテルで希釈後、これを氷冷2モルHClで洗浄した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水MgSO₄上で脱水した。溶媒を除去して粗製生成物質を生じ、これをシリカゲル上でクロマトグラフィー処理 (1:50 酢酸エチル:ヘキサン) し、~0.01 mmで210℃の温度の油浴で蒸留して、2.45 gの所望の生成物質を油として得、これは徐々に固化した。

【0100】工程 (b)

【0101】

【化41】



(5R, 6S) - 2 - [3-メチルチオ-5-ヨードフェニル] - 6 - [(1R) - 1-アリルオキシカルボニルオキシエチル] - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸アリルの調製: 実施例3の工程 (e) 及び (f) の手法を用いて、ジヨードチオアニソールから、このカルバベネムを調製した。

10

20

30

40

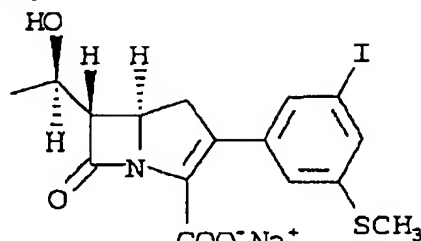
50

28

【0102】工程 (c)

【0103】

【化42】

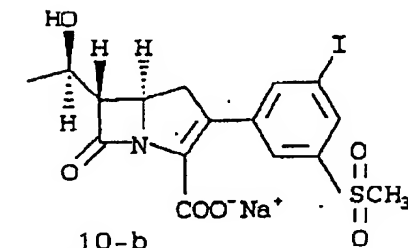
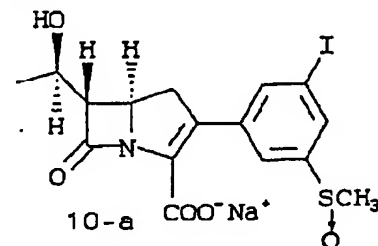


(5R, 6S) - 2 - [(3-メチルチオ) - 5-ヨードフェニル] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウムの調製: 実施例1の工程 (c) の手法を用いて、本実施例の工程 (b) のアリルエステルから、このカルバベネムナトリウム塩を調製した。

【0104】実施例9

【0105】

【化43】

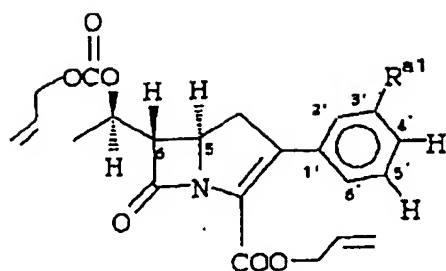


(5R, 6S) - 2 - [3-メチルスルフィニル-5-ヨードフェニル] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ナトリウム (10-a)、及びその3-メチルスルホニル類縁体 (10-b) の調製: 実施例6の工程 (a)、及び実施例1の工程 (c) の手法を用いて、実施例8の工程 (b) のスルフィドから、これらのカルバベネムナトリウム塩を調製した。

【0106】特性データ

【0107】

【化44】



* [0108]
[表1]

*
表 I

R ^{a1}	IR(cm^{-1}) (C=O)		
	B-ラクタム	炭酸	エステル
F	1780	1740	1720
Cl	1785	1745	1720
Br	1780	1740	1720
I	1780	1740	1720
-CH ₂ OH	1780	1745	1720

[~3500(OH)]

-CHO	1780	1745	1720
------	------	------	------

(1695; CHO)

[表2]

[0109]

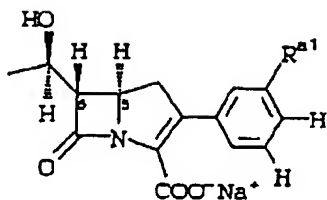
表 II

NMR

R^{A1}	H_5	H_6	$H_2 - H_6$
F	4.22-4.37 ddd; J=3, 9 Δ9Hz	3.38-3.47 dd; J=3Δ8.5Hz	7-7.38 AROMATIC H s
Cl	4.22-4.37 ddd; J=3, 8.5 Δ9Hz	3.38-3.47 dd; J=3Δ8Hz	7.2-7.36 AROMATIC H s
Br	4.22-4.36 ddd; J=3, 9 Δ9.5Hz	3.38-3.46 dd; J=3Δ8.5Hz	7.16-7.5 AROMATIC H s
I	4.22-4.35 ddd; J=3, 9 Δ8Hz	3.38-3.46 dd; J=3Δ8Hz	7.03-7.7 AROMATIC H s
CH ₂ OH	4.23-4.35 ddd; J=3, 9 Δ9Hz	3.38-3.46 dd; J=3Δ8.5Hz	7.23-7.40 AROMATIC H s
CHO	4.21-4.33 ddd; J=3, 8 Δ9Hz	3.35-3.47 dd; J=3Δ8.5Hz	7.4-7.4 AROMATIC H s 9.93(CHO)

[0110]

[化45]



[0111]

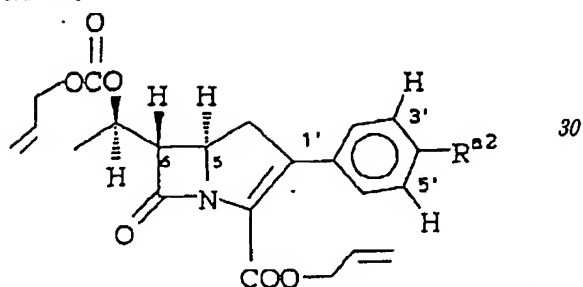
[表3]

表 III

R ^{a1}	UV(nm)		NMR(D ₂ O)
	λ_{\max}	ϵ_{ext}	
F	300	7356	3.38-3.46 H6; dd; J=3&6Hz 6.94-7.33 AROMATIC H's
Cl	300	6815	3.42-3.50 H6; dd; J=3&6Hz 7.17-7.35 AROMATIC H's
Br	300	7738	3.43-3.50 H6; dd; J=3&6Hz 7.18-7.52 AROMATIC H's
I	302	7814	3.38-3.46 H6; dd; J=3&6Hz 6.97-7.66 AROMATIC H's
CH ₂ OH	300	9230	3.45-3.53 H6; dd; J=3&6Hz 7.24-7.38 AROMATIC H's
CHO	300	7752	3.44-3.51 H6; dd; J=3&6Hz 7.44-7.84 AROMATIC H's

{0112}

【化46】



* {0113}

【表4】

*

表 IV

R ^{a2}	IR(cm ⁻¹)(C=O)		
	B-779μ	炭酸	エステル
F	1780	1745	1720
Cl	1785	1745	1725
Br	1785	1745	1720
I	1780	1745	1720
CH ₂ OH	1780	1745	1725
CHO	1780	1740	1720

(1695;CHO)

{0114}

【表5】

表 V

NMR

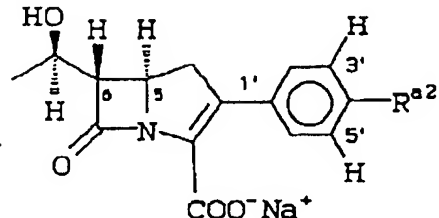
Ra1	H ₅	H ₆	H _{2'} =H _{6'}
F	4.21-4.33 ddd; J=3, 9 & 9.5Hz	3.37-3.45 dd; J=3&8.5Hz	6.98-7.41 (AROMATIC H's)
Br	4.22-4.34 ddd; J=3, 9.5 & 9Hz	3.38-3.46 dd; J=3&8Hz	7.2-7.52 (AROMATIC H's)
CH ₂ OH	4.23-4.35 ddd; J=3, 9 & 9.5Hz	3.38-3.45 dd; J=3&9.5Hz	7.36 (AROMATIC H's)
CHO	4.28-4.40 ddd; J=3, 8.5 & 9.5Hz	3.42-3.50 dd; J=3&8.5Hz	7.46-7.9 (AROMATIC H's) (10.03; CHO)

[0115]

[化47]

[0116]

[表6]



20

表 VI

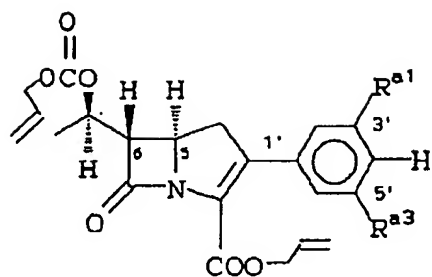
Ra2	UV (nm)		NMR (D ₂ O)
	λ_{max}	ϵ_{ext}	
F	~298	6823	3.4-3.48 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7-7.36 (AROMATIC PROTONS)
Cl	~303	6195	3.38-3.46 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.2-7.35 (AROMATIC PROTONS)
Br	~304	8378	3.42-3.50 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.18-7.5 (AROMATIC PROTONS)
I	~307	9767	3.44-3.52 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.06-7.73 (AROMATIC PROTONS)
CHO	~336	10724	3.4-3.48 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.38-7.82 (AROMATIC PROTONS)

[0117]

[化48]

37

38



* [0118]
[表7]

*
表 VII

IR(cm^{-1}) C=O				
R^{a1}	R^{a3}	B-ラクトン	炭酸	エステル
F	F	1785	1745	1725
Cl	Cl	1790	1745	1725
Br	Br	1785	1740	1720
I	I	1785	1745	1725
Br	CH_2OH	1780	1745	1720
Br	CHO	1780	1745	1720

(CHO; 1705)

[0119]

30 [表8]

表 VIII

NMR

R^{a1}	R^{a3}	H_5	H_6	$H_2, -H_6$
F	F	4.24-4.36 ddd; J=3, 8&9.5 Hz	3.4-3.48 dd; J=3&8 Hz	6.72-6.91 AROMATIC H's
Cl	Cl	4.22-4.36 ddd; J=3, 9&9 HZ	3.4-3.48 dd; J=3&8.5 Hz	7.2(d; $H_2, \delta H_6$; J=2Hz) 7.31(t; H_4 ; J=2Hz)
Br	Br	4.24-4.38 ddd; J=3, 8 &8.5 Hz	3.4-3.48 dd; J=3&8.5 Hz	7.42(d; $H_2, \delta H_6$; J=2Hz) 7.64(t; H_4 ; J=2Hz)
I	I	4.22-3.36 ddd; J=3, 9 9.5 Hz	3.38-3.46 dd; J=3&8Hz	7.62(d; $H_2, \delta H_6$; J=1.5Hz) 8.02(t; H_4 ; J=1.5Hz)
Br	CH ₂ OH	4.22-4.36 ddd; J=3, 8 &8.5 Hz	3.38-3.46 dd; J=3&8Hz	7.28, 7.4, 7.49 AROMATIC H's 1.9(t; OH; J= ~6Hz)
Br	CHO	4.2-4.33 ddd; J=3, 8.5 &9 Hz	3.35-3.43 dd; J=3&8Hz	7.69, 7.73&7.89 AROMATIC H's 9.77, CHO

[0120]
[化49]

[0121]
[表9]

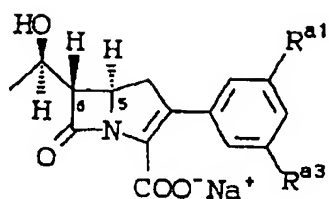
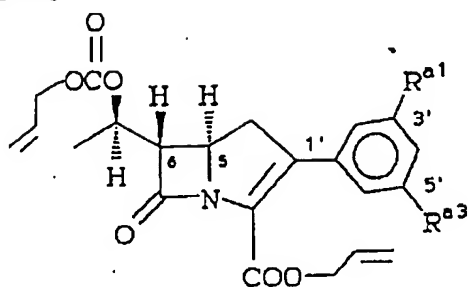


表 IX

R ^{a1}	R ^{a3}	UV (nm)		NMR (D ₂ O)
		λ_{max}	ϵ_{ext}	
F	F	298	5528	3.44-3.50 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 6.87&6.92 AROMATIC H's
Cl	Cl	303	5533	3.44-3.50 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.24&7.33 AROMATIC H's
Br	Br	303	5255	3.42-3.48 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.43&7.63 AROMATIC H's
I	I	305	6892	3.8-3.86 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 8.04&8.42 AROMATIC H's
Br	CH ₂ OH	303	9777	3.44-3.52 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.24&7.42 AROMATIC H's 4.27 (CH ₂ O)
Br	CHO	302	7718	3.46-3.54 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.76&7.82 AROMATIC H's 9.78 (CHO)

[0122]

[化50]



40

[0123]

[表10]

表 X

R ^{a1}	R ^{a3}	IR (cm ⁻¹) (C=O)		
		B-ラクトン	炭酸	エステル
Br	SCH ₃	1780	1740	1715
Br	(S→O)CH ₃	1785	1745	1725
Br	S(O) ₂ CH ₃	1785	1745	1725

[0124]

* * [表11]

表 XI

NMR

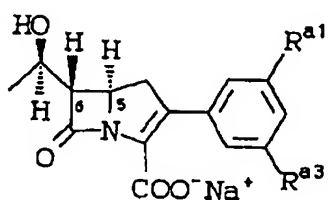
R ^{a1}	R ^{a3}	H ₅	H ₆	H _{2'} -H _{6'}
Br	SCH ₃	4.26-4.38 ddd; J=3; 8.5&8.5Hz	3.42-3.5 dd; J=3&8.5	7.18; 7.26; 7.34 AROMATIC PROTONS 2.51(S; SCH ₃)
Br	(S→O)CH ₃	4.28-4.42 ddd; J=3; 9 &9Hz	3.44-3.52 dd; J=3&8.5	7.61; 7.64; 7.76 AROMATIC PROTONS 2.79(S; (S→O)CH ₃)
Br	S(O) ₂ CH ₃	4.28-4.42 ddd; J=3, 9 &9.5Hz	3.44-3.52 dd; J=3&8Hz	7.78; 7.88; 8.04 AROMATIC PROTONS 3.08(S; S(O) ₂ CH ₃)

[0125]

[化51]

[0126]

[表12]



20

表 XII

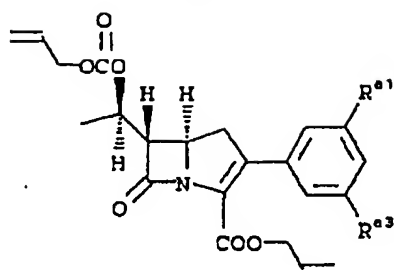
R ^{a1}	R ^{a3}	UV(nm)		NMR(D ₂ O)
		λ _{max}	ε _{ext}	
Br	SCH ₃	~304	8064	3.38-3.46(H ₆ ; dd; J=3&6 2.38(SCH ₃); 7.12; 7.2; 7.3 (AROMATIC PROTONS)
Br	(S→O)CH ₃	~306	8720	3.45-3.52(H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 2.82((S→O)CH ₃) 7.54; 7.66; 7.74 (AROMATIC PROTONS)
Br	S(O) ₂ CH ₃	~308	8678	3.48-3.55(H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 3.22(S(O) ₂ CH ₃) 7.83; 8.0 (AROMATIC PROTONS)

[0127]

[化52]

45

46



* [0128]

[表13]

*

表 XIII

R ^{a1}	R ^{a3}	IR(cm^{-1})(C=O)		
		B-ラクトン	炭酸	エステル
I	SCH ₃	1780	1740	1720
I	(S→O)CH ₃	1780	1740	1725
I	S(O) ₂ CH ₃	1780	1740	1725
I	CH ₂ OH	1775	1745	1725
I	CHO	1780	1745	1725
			1705(CHO)	

[0129]

[表14]

表 XIV

NMR

R ^{a1}	R ^{a3}	H ₅	H ₆	H ₂ , -H ₆
I	SCH ₃	4.23-4.35 ddd; J=3, 8.5&9	3.4-3.48 dd: J=3& 8.5Hz	7.2, 7.43&7.54 AROMATIC H's 2.41.(SCH ₃ ; s)
I	(S→O)CH ₃	4.25-4.39 ddd; J=3, 8.5& 10Hz	3.4-3.49 dd: J=3& 8.5Hz	7.61, 7.8, &7.92 AROMATIC H's 2.75((S→O)CH ₃ ; s)
I	S(O) ₂ CH ₃	4.28-4.42 ddd; J=3, 8.5& 9Hz	3.44-3.52 dd; J=3& 8.5Hz	7.92, 7.96&8.22 AROMATIC H's 3.08(S(O) ₂ CH ₃ ; s)
I	CH ₂ OH	4.22-4.36 ddd; J=3, 8.5& 9Hz	3.38-3.46 dd; J=3& 8.5Hz	7.35, 7.6&7.69 AROMATIC H's
I	CHO	4.28-4.40 ddd; J=3, 8&9Hz	3.43-3.50 dd; J=3&8Hz	7.84, 7.96&8.18 AROMATIC H's 9.92(CHO; s)

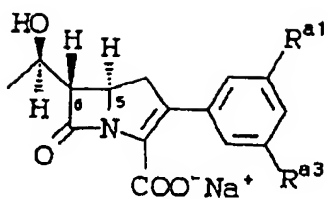
[0130]

[化53]

47

48

* [0131]
[表15]



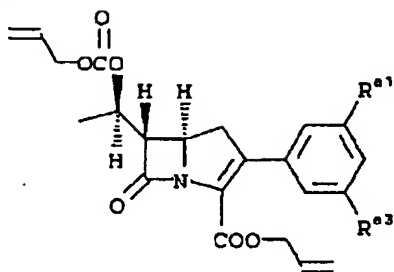
*

表 XV

R ^{a1}	R ^{a3}	UV(nm)		NMR(D ₂ O)
		λ_{max}	ϵ_{ext}	
I	SCH ₃	303	7285	3.44-3.52(H ₆ ;dd;J=3&6H 2.43(SCH ₃ s);7.23;7.48& 7.53 (AROMATIC H's)
I	(S→O)CH ₃	307	9274	3.48-3.56(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 2.84((S→O)CH ₃ ;s)7.62,7.91& 7.95 (AROMATIC H's)
I	S(O) ₂ CH ₃	307	7186	3.5-3.56(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 3.22((S) ₂ CH ₃ ;s) 7.88; 8.06&8.2 (AROMATIC H's)
I	CHO	295	7579	3.5-3.56(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 3.22((S) ₂ CH ₃ ;s) 7.88; 8.06&8.82 (AROMATIC H'S)

[0132]
[化54]

[0133]
[表16]



40

表 XVI

		<u>IR(cm^{-1})(C=O)</u>		
<u>Ra1</u>	<u>Ra3</u>	<u>B-ラゲム</u>	<u>炭酸</u>	<u>エステル</u>
SCH ₃	CH ₂ OH	1780	1745 3500(OH)	1725
SCH ₃	CHO	1780	1745 1705(CHO)	1725
(S→O)CH ₃	CH ₂ OH	1780	1745 3430(OH)	1725
(S→O)CH ₃	CHO	1785	1750 1710(CHO)	1730
S(O) ₂ CH ₃	CH ₂ OH	1780	1745 3520(OH)	1725
S(O) ₂ CH ₃	CHO	1785	1745 1705(CHO)	1725

[0134]

20 【表17】

表 XVII

NMR

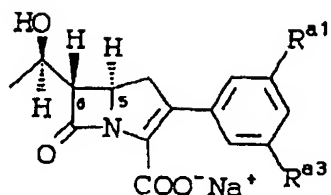
R^{a1}	R^{a3}	H_5	H_6	$H_{2'}=H_{6'}$
SCH_3	CH_2OH	4.22-4.36 ddd; J=3, 8.5 &9Hz	3.38-3.48 dd; J=3&8.5Hz	7.1, 7.26&7.16Hz AROMATIC H's 2.48(SCH_3 ; s)
SCH_3	CHO	4.18-4.32 ddd; J=3, 8.5 &9.5Hz	3.34-4.02 dd; J=3&8.5Hz	7.41, 7.51&7.61 AROMATIC H's 9.88(CHO; s) 2.46(SCH_3 ; s)
(S \rightarrow O)Me	CH_2OH	4.25-4.39 ddd; J=3, 8.5 &9.5Hz	3.42-3.5 dd; J=3&8.5Hz	7.5, 7.57&7.62Hz AROMATIC H's 2.74((S \rightarrow O)Me; s)
(S \rightarrow O)Me	CHO	4.30-4.43 ddd; J=3, 9 &10Hz	3.45-3.56 dd; J=3&9Hz	7.99, 8.02&8.5Hz AROMATIC H's 2.82((S \rightarrow O)Me; s) 10.06(CHO; s)
S(O) $_2$ Me	CH_2OH	4.27-4.41 ddd; J=3, 8.5 9.5Hz	3.43-3.57 dd; J=3&8.5Hz	7.66, 6.85&7.9Hz AROMATIC H's 3.07(S(O) $_2$ Me; s)
S(O) $_2$ Me	CHO	4.32-4.45 ddd; J=3, 8.5 &9.5Hz	3.45-3.56 dd; J=3&8.5Hz	8.16, 8.24&8.4Hz AROMATIC H's 3.14(S(O) $_2$ Me; s) 10.02(CHO)

[0135]

[化55]

[0136]

[表18]



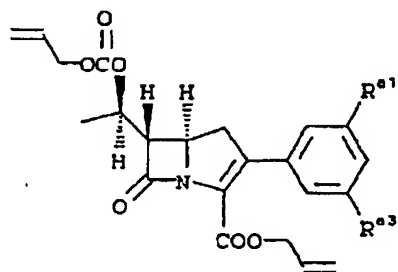
40

表 XVIII

		UV(nm)		NMR(D ₂ O)
R ^{a1}	R ^{a3}	λ_{\max}	ϵ_{ext}	
SCH ₃	CH ₂ OH	303	9498	3.82-3.90(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 2.83(SCH ₃ ;s);7.46&7.57 (AROMATIC H's)4.94(CH ₂ O;s)
SCH ₃	CHO	293	7823	3.92-3.98(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 2.84(SCH ₃ ;s)7.86,7.92& 8.01(AROMATIC H's)10.15(CHO;s)
(S→O)CH ₃	CH ₂ OH	305	9675	3.78-3.88(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 3.18((S→O)CH ₃ ;s)7.82,7.91 (AROMATIC H's)5.0(CH ₂ O;s)
(S→O)CH ₃	CHO	306	7700	3.85-3.94(H ₆ ;dd;J=3&6Hz)3.24 ((S→O)CH ₃ ;s)8.26,8.39,8.46 (AROMATIC H's)10.3(CHO;s)
S(O) ₂ CH ₃	CH ₂ OH	305	7415	3.85-3.93(H ₆ ;dd;J=3&5.5Hz) 3.60(S(O) ₂ CH ₃ ;s)8.02,8.18 (AROMATIC H's)5.08 (CH ₂ O;s)
S(O) ₂ CH ₃	CHO	309	7539	3.9-3.97(H ₆ ;dd;J=3&6Hz) 3.65(S(O) ₂ CH ₃ ;s)8.55,8.7 (AROMATIC H's)10.34 (CHO;s)

[0137]

[化56]



40

[0138]

[表19]

表 XIX

IR (cm⁻¹)

(C=O)

R ^{a1}	R ^{a3}	B-ラクトン	炭酸	エステル
SCH ₃	SCH ₃	1780	1745	1725
SCH ₃	S→OCH ₃	1785	1745	1725
(S→O)CH ₃	S→OCH ₃	1780	1745	1725
(S→O)CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	1790	1750	1725
S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	1785	1750	1725

[0139]

* * [表20]

表 XX

NMR

R ^{a1}	R ^{a3}	H ₅	H ₆	H _{2'} =H _{6'}
SCH ₃	SCH ₃	4.24-4.38 ddd; J=3.9 &10Hz	3.4-3.48 dd; J=3& 9Hz	7.0&7.08, AROMATIC H's 2.47.(SCH ₃ ;s)
SCH ₃	(S→O)CH ₃	4.26-4.38 ddd; J=3, 9&9Hz	3.42-3.48 dd; J=3& 9Hz	7.36&7.48, AROMATIC H's 2.54 (SCH ₃ ;s) 2.76((S→O)CH ₃ ;s)
(S→O)CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	4.28-4.42 ddd; J=3,9 &10Hz	3.43-3.51 dd; J=3& 9Hz	7.83&7.85 AROMATIC H's 2.80&2.82 ((S→O)CH ₃ ;s)
(S→O)CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	4.3-4.44 ddd; J=3,9 &10Hz	3.46-3.53 dd; J=3& 9Hz	7.99, 8.08&8.12 AROMATIC H's 2.82((S→O)CH ₃ ;s) 3.12(S(O) ₂ CH ₃ ;s)
S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	4.32-4.46 ddd; J=3, 8.5&10Hz	3.48-3.58 dd; J=3& 8.5Hz	8.22&8.44 AROMATIC H's 3.14-3.54 (S(O) ₂ CH ₃ ;s)

[0140]

[0141]

[化57]

40 [表21]

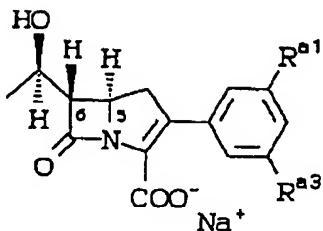


表 XXI

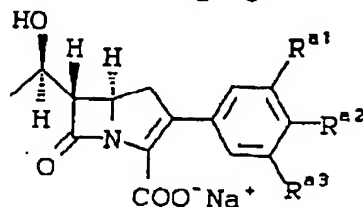
		UV(nm)		NMR(D ₂ O)
R ^{a1}	R ^{a3}	λ_{\max}	ϵ_{ext}	
SCH ₃	SCH ₃	303	5112	3.72-3.78 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.28&7.38 (AROMATIC H's) 2.72(SCH ₃ ; s)
SCH ₃	(S→O)CH ₃	305	6341	3.80-3.87 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 7.69, 7.75&7.8 (AROMATIC H's) 2.84(SCH ₃ ; s) 3.18((S→O)CH ₃ ; s)
(S→O)CH ₃	(S→O)CH ₃	310	8669	3.84-3.90 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 8.12&8.24 (AROMATIC H's) 3.22((S→O)CH ₃ ; s)
(S→O)CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	310	9027	3.86-3.93 (H ₆ ; dd; J=3&6Hz) 8.28, 8.4&8.45 (AROMATIC H's) 3.23((S→O)CH ₃ ; s) 3.61(S(O) ₂ CH ₃ ; s)
S(O) ₂ CH ₃	S(O) ₂ CH ₃	312	6788	3.82-3.90 (H ₆ ; dd; J=3&5.5Hz) 8.51&8.64 (AROMATIC H's) 3.59(S(O) ₂ CH ₃ ; s)

生物学的データ

以下の化合物の活性をMRSA病原体の系統に対して測定し、チエナマイシンの有効性を1とした場合と対比して報告した活性のこの測定については、R. Guthikonda, et al., J. Med. Chem., 30, 871 (1987)を参照されたい。

[0142]

[化58]



[0143]

[表22]

表 XIII

抗肺炎活性

R ^{a1}	R ^{a2}	R ^{a3}	MRSA
I	H	H	21
H	I	H	1.8
I	H	I	88
Br	H	CH ₂ OH	8.7
Br	H	HC=O	219
H	H	CH ₂ OH	0.9
H	H	HC=O	3.3
H	HC=O	H	2
I	H	SMe	60
I	H	(S→O)Me	63
I	H	$\begin{array}{c} \text{S Me} \\ // \quad // \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	63
SMe	H	SMe	28
SMe	H	(S→O)Me	6.1
(S→O)Me	H	(S→O)Me	1.2
(S→O)Me	H	$\begin{array}{c} \text{S Me} \\ // \quad // \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	3.7
$\begin{array}{c} \text{S Me} \\ // \quad // \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{S Me} \\ // \quad // \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	12
SMe	H	CH ₂ OH	3.2
SMe	H	HC=O	61

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

C 07 F 7/18

// (A 61 K 31/40

31:195)

(A 61 K 31/695

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 8018-4H

8413-4C

31:195)

8413-4C

(72)発明者 ラビンドラ・エヌ・ガツヒコンダ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
08820、エディソン、サボア・アベニユ
ー・289